

光化学オキシダントの免疫系への影響及びその他の影響に関する  
定量評価に資する信頼できる疫学研究知見の抄録集 (案)

## 1. 短期曝露影響

### 1.1. その他

Yorifuji *et al.* (2014b) は、大気汚染物質と院外心停止の関連を岡山市の救急コールデータを利用してケースクロスオーバー研究にて実施した。2006年1月から2010年12月までの救急コールデータは岡山市消防救急課から提供され、救急室に搬送された岡山市民 110,110 人を選択した。このうち、救急隊員により心電図がとられた 2,181 人に限定し、さらに、心原性心停止を同定するため入院病院の医師による診断を使い、ICD-10 コードで I20-I52 と診断された 558 人を解析対象とした。岡山県より SPM、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、CO の市内観測値を取得した。各測定局の近傍 30km により市全域が被覆される。次に市の代表濃度時間値を各観測局の時間値から計算して曝露濃度とした。気温、相対湿度データは気象庁から岡山地方気象台の観測値を取得した。時間層化ケースクロスオーバーデザインによる解析のため、各ケースに年・月・曜日・時刻でマッチさせたコントロールを与えた。O<sub>3</sub> と心原性心停止の関連を調べるためケースイベント前に 4 ラグを考慮し (0-24, 24-48, 48-72, 72-96 時間)、条件付ロジスティック回帰解析を実行し、IQR に対する調整オッズ比を評価した。すべてのモデルは気象時間値及び相対湿度時間値の自然スプライン(自由度はそれぞれ 6 と 3)で調整した。さらに患者特性の影響を年齢(65 才未満と以上)、性別、イベントの時間(8-19, 20-7 時)及び季節に関して解析し、交互作用を両側 5%水準で有意性を考慮した。O<sub>3</sub> の IQR25.8ppb あたりのオッズ比は 72-96 時間ラグで 1.40 (95%CI : 1.02,1.92)、また 65 才以上では 65 才未満より有意に影響が強かった(P < 0.04)。

Zhao *et al.* (2017) は、大気汚染物質 (粒子状物質 (PM<sub>10</sub> および PM<sub>2.5</sub>)、二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>)、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、一酸化炭素 (CO) およびオゾン (O<sub>3</sub>)) が院外心停止 (OHCA) 発症に及ぼす急性影響を定量的に評価するため、システマティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。文献検索で同定された計 7,679 件の論文のうち、レビュー、メタアナリシス、要約、コメント、論説、症例報告、症例集積研究、動物試験による研究、メカニズムに関する研究、重複した報告、健康に無関係の研究、およびその他の関連性を報告した研究を除き、メタアナリシスに適すると考えられた公表文献 15 報を解析対象とした。すべての研究は 2000 年から 2016 年の間に発表され、北米 (n=5)、欧州 (n=4)、オーストラリア (n=2) およびアジア (n=4) で行われた。このうち O<sub>3</sub> に焦点を当てた研究は 11 件であった。文献検索では、2016 年 7 月 1 日までに発表された論文のうち、OHCA と主要な大気汚染物質との関連性を解析した研究を、6 つのデータベース (PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)、China National Knowledge Infrastructure) から検索した。参考文献リストおよび関連性のあるレビュー論文も検索した。2 名の研究者が独自に、統一データフォームを用いて選択基準に合致した研究からデータを抽出した。意見が異なる場合はコンセンサスまたは第 3 の研究者によって解決した。これらの研究では、各汚染物質の中央値 (または平均) 濃度は大きく変動し、O<sub>3</sub> では 27.06~60.00µg/m<sup>3</sup> であった。データの統合では、相対リスク (RR) を用いて効果の大きさを

(案)

測定した。O<sub>3</sub>については10μg/m<sup>3</sup>増加するごとの標準化RRと95%信頼区間(CI)を算出した。ランダム効果モデルを用いて統合した推定値を要約した。主要な大気汚染物質については、population-attributable fractions (PAFs)も推定した。解析の結果、OHCAリスクとO<sub>3</sub>との間に統計的に有意な関連性が認められた(RR=1.02(95%CI: 1.01, 1.02))。O<sub>3</sub>のPAFは集団における曝露率を100%とした場合、1.6%であった。以上より、著者らは、O<sub>3</sub>への曝露がOHCAリスクの増加と関連していることを見出したとした。

Nakao *et al.* (2019a) は、2010年～2015年の4～5月、6～7月に、山口県と新潟県の2県において大気汚染物質曝露と健康状態の関連についてパネル研究を行った。調査対象は、2県の病院に定期通院する、重篤な疾患(感染症、癌、塵肺症、肺サルコイドーシス、気管支拡張症、肺全摘術の既往歴など)の無い50～79歳の患者2,753人(山口県: 1,104人、新潟県: 1,649人)とした。曝露情報は、地方自治体及び環境省の測定局データより、CO、NO<sub>2</sub>、Ox、SO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub>、SPMについて取得し、対象者の住所に最も近い測定局の測定データを曝露濃度として割り当てた。解析は、COOP/WONCAチャートスコアを従属変数、調査票回答前14日間の日中平均(6時～20時)Ox濃度を独立変数とした一般化推定方程式(GEE)分析で二項分布とロジットリンク関数を指定したバイナリロジスティック回帰モデルを用いた。解析の結果、呼吸器症状について、症状1(天候に影響する咳)、症状2(風邪を伴わない喀痰)、症状3(朝の喀痰)はOxと有意な関連がみられた(Ox 10 ppbあたりのORは、症状1: 1.094(95%CI: 1.022, 1.171)、症状2: 1.139(95%CI: 1.083, 1.198)、症状3: 1.096(95%CI: 1.038, 1.157))。また、Ox濃度上昇により、健康状態の変化(OR = 1.23, 95%CI: 1.025, 1.232)、健康状態全般(OR = 1.172, 95%CI: 1.085, 1.265)及びQOL(OR = 1.175, 95%CI: 1.087, 1.271)の悪化みられた。以上より、慢性呼吸器疾患の有無に拘わらずOx曝露と呼吸器症状に関連がみられ、健康状態の変化、健康状態全般及びQOLと有意な関連がみられた。

Nakao *et al.* (2019b)は、熊本県と新潟県で40-79歳の健康診断受診者のうち健常者(熊本1537人(平均年齢(SD)=64.4(9.8)歳、男性70.9%、現喫煙者13.7%)、新潟1,350人(59.1(6.2)歳、男性69.6%、現喫煙者23.1%))を対象に、オキシダントの呼吸器症状およびQOLへの短期影響を調べたパネル研究を行った。アウトカムについては、2010-2015年(2、5、7月)に質問票調査を実施し、過去2週間の呼吸器症状(天候による咳への影響、風邪以外の痰、朝一番の痰、頻繁な喘鳴、アレルギー症状)、運動能力、感情、日常生活活動、社会活動、健康状態の変化、健康状態全般、痛み、QOL(COOP/WONCA)について自己回答した。曝露評価では、2010-2015年の各年1-7月の測定局データ(熊本県26、新潟県23)を環境省及び県から入手し、対象者の住居に最も近い測定局測定値を割り当てた。オキシダント濃度は、日中14時間(6時-20時)平均値の過去14日間平均を用いた。解析では、一般化推定方程式(COOP/WONCAスコア、症状回答を二分し独立変数とする)を用いて、調査年、年齢、性別、BMI、喫煙状況、労働状況、屋外滞在時間、気温、相対湿度を調整し解析した。熊本県では5項目中4項目(天候による咳への影響:オキシダント日中14時間平均値(6時-20時)の14日間平均値10ppbあたりのOR=1.16(95%CI: 1.06, 1.27)、風邪以外の痰OR=1.06(95%CI: 1.01, 1.12)、頻繁な喘鳴OR=1.10(95%CI: 1.02, 1.20)、アレルギー症状OR=1.10(95%CI: 1.04, 1.16))でオキシダントと有意な正の関連がみられたが、新潟県ではアレルギー症状OR=1.14(95%CI: 1.07, 1.21)のみであった。COOP/WONCAチャートで評価された健康状態については、熊本県において

(案)

高オキシダント曝露による生活の質(QOL)悪化がみられ、オキシダント 10ppb 上昇あたりの OR=1.13 (95%CI: 1.03, 1.23)であった。熊本県における QOL 以外の健康状態(運動能力、感情、日常生活活動、社会活動、健康状態の変化、健康状態全般、痛み)、新潟県における健康状態全項目については、オキシダントとの関連は認められなかった。以上より著者らは、オキシダント濃度と呼吸器症状(天候による咳への影響、風邪以外の痰、頻繁な喘鳴、アレルギー症状)、および QOL は有意な関連を認めたとした。

Zhao *et al.* (2020) は、日本において、2014 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の日本消防庁の全日本ウツタイン (心肺蘇生) 登録データに登録された 249,372 名 (平均年齢 74.4 歳、男性 57%、このうち 149,838 名 (60.1%) が心臓由来と推定) を対象に、環境大気汚染への曝露と院外心停止 (OHCA) の発生との関連性を明らかにすることを目的に、ケース・クロスオーバー研究を行った。アウトカムは、OHCA とし、2014 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の上記の登録データを用いた。曝露評価では、日本国立環境研究所の環境データベースから入手した各都道府県の 1 時間当たりの濃度から、日平均値を算出した。Ox の日平均値は 30.51 ppb であった (Table 2)。解析は、単一汚染物質モデルで行い、PM<sub>2.5</sub> と他のガス状汚染物質 (CO、NO<sub>2</sub>、Ox、SO<sub>2</sub>) との 2 汚染物質モデルについても検討した。OR は Ox の 10 ppb ごとの変化で表した。全ての解析は R バージョン 3.5.0 を用いて行った。本研究の結果、単一汚染物質モデルでは、CO、Ox、SO<sub>2</sub> について、全要因の OHCA に対して有意な正の相関がみられた。Ox が 10 ppb 増加するごとにラグ 1 日、ラグ 0-1 日、ラグ 0-3 日の OHCA オッズ比は増加し、ラグ 1 日では 1.011 (95%CI: 1.003, 1.019)、ラグ 0-3 日では 1.011 (95%CI: 1.0006, 1.021) であった。Ox と心臓由来の OHCA との間に有意な関連性は認められなかった。2 汚染物質モデルでは、Ox と全要因の OHCA はラグ 1 日でのみで有意な関連がみられ、オッズ比は 1.008 (95%CI: 1.001, 1.015) であった。Ox と心臓由来の OHCA の有意な関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、大気汚染物質への短期曝露が OHCA 発症のリスク増加と関連し、PM<sub>2.5</sub> は CO、NO<sub>2</sub>、Ox 及び SO<sub>2</sub> の影響とは無関係に OHCA と関連する。また、CO、Ox、SO<sub>2</sub> のような他の汚染物質への曝露は、NO<sub>2</sub> を除き、単一汚染物質モデルでは全原因の OHCA 発症リスクが高いことが示唆されたとした。

## 2. 長期曝露影響

### 2.1. 免疫

Jung *et al.* (2017b) は、台湾における大気汚染と、新たに診断された関節リウマチ (RA) との関連性を評価するために、主に NO<sub>2</sub>、CO、O<sub>3</sub> などの交通関連汚染物質に焦点を当てた後ろ向きコホート研究を実施した。台湾の国民健康保険制度に基づく 2000 年の NHI Research Database (NHIRD) から選択した 30~50 歳のコホートのうち、2001 年以前に RA を発症した患者 (n = 1,345) を除外したコホートを 2001 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日まで追跡した。情報の欠落があった人、追跡不能となった人を除き、最終的な研究対象集団は 322,301 人であった。RA 患者に認められた一般的な併存疾患は、歯周疾患 (57.54%) および感染症 (54.71%) であった。アウトカムの測定では、2000 年に NHIRD の全受益者の登録から無作為に抽出された 100 万人を含むデータベース 2000 (LHID2000) から、新たに診断された RA (ICD-9-CM コード 714.0) を測定した。曝露評価では、台湾本島の台湾環境保護庁が設定した 70 のモニタリングステーションから、CO、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、

(案)

および PM<sub>10</sub> の月次平均データと O<sub>3</sub> の日最高値の月次平均データを入手した。モニタリングステーションの位置を地理情報システム上で特定し、逆距離加重法を用い、年平均を計算した。次いで、大気汚染物質の年平均濃度を郵便番号により各個人に割り当てた。2006年～2010年の曝露測定期間中の O<sub>3</sub> 濃度は約 105～115 ppb であった。解析では、時間依存変数として大気汚染物質の年間平均濃度を組み入れた拡張 Cox モデルを用いて大気汚染物質と RA との関連性を評価した。新たに診断された RA に対する O<sub>3</sub> の影響について、10 ppb 変化あたりのハザード比 (HR) を 95%CI とともに推定した。年齢、性別、社会経済状況、慢性閉塞性肺疾患、うつ病、感染症、歯周病について調整した。解析の結果、新たに診断された RA の HR は、O<sub>3</sub> 10ppb あたり 1.37 (95%CI: 1.33, 1.41) であり、正の相関を示した。さらに、RA 診断前の 5 年平均の調整 HR は、O<sub>3</sub> 10ppb 変化で 1.04 (95%CI: 1.01, 1.06) であった。以上より、著者らは、O<sub>3</sub> と交通関連大気汚染物質 (CO と NO<sub>2</sub>) が RA 発症と正に関連している可能性を示唆すると結論した。

Bai *et al.* (2018) は、2001～2013 年に、カナダのオンタリオ州に 5 年以上居住し、カナダ生まれ 20～40 歳で、2001 年 4 月 1 日時点で多発硬化症と診断されていない、オンタリオ州の健康保険に入っている全住民 2,824,478 人を対象に、多発性硬化症の発症と微粒子 (PM<sub>2.5</sub>)、二酸化窒素 (NO)、オゾン (O<sub>3</sub>) への長期曝露との関連性を検討した。アウトカムは多発性硬化症の発症とし、Canadian Institute for Health Information の退院記録及び Ontario Health Insurance Plan における医師からの請求記録を入手した。曝露評価は、CHRONOS (Canadian and Hemispheric Regional Ozone and Nox System) モデルによる推計とした。O<sub>3</sub> の日最高 8 時間値は 47.1 (4.3) ppb であった。解析は、多発性硬化症の発生率と O<sub>3</sub> との関連性を推定するために、階層的ランダム効果 Cox 比例ハザードモデルを用いた。また、5 年までの曝露の遅れ、神経学的ケアへのアクセス、年平均気温、および集団密度について調整するなど、種々の感度分析も実施した。さらに、オンタリオ州の年齢群、性別、地域による探索的サブグループ解析を行った。なお、調整因子は、性別、選択された併存疾患、都市/農村居住、南北指標、近隣レベルの変数、緯度、曝露の 5 年間のラグ、都市規模、神経学的ケアへのアクセス、出生月、および年間平均気温の指標、小面積の人口密度、教育、喫煙、肥満、身体活動とした。本研究の結果、O<sub>3</sub> 濃度 IQR 増加あたりの多発性硬化症の調整ハザード比は 1.09 (95% CI: 0.98, 1.23) であり、多発性硬化症の発症率が増加する傾向がみられた。女性は男性よりも O<sub>3</sub> との関連性がみられ、多発性硬化症を発症するリスクが高かった(女性: HR は 1.12 (95%CI: 1.00, 1.25)、男性: HR は 0.93 (95%CI: 0.81, 1.06)。しかし、多発性硬化症の発生率を O<sub>3</sub> への曝露と関連付ける説得力のあるエビデンスは認められなかった。以上の結果より著者らは、2001～2013 年のオンタリオ州の成人において、多発性硬化症の発症率と O<sub>3</sub> への長期曝露との間に有意な関連性はみとめられなかったとした。

Jung *et al.* (2019) は、大気汚染と全身性エリテマトーデス (SLE) との関連性を調べるために台湾で集団ベースのコホート研究を行った。2001 年 1 月 1 日～2010 年 12 月 31 日末までの間に台湾の国立健康保険研究データベース (NHIRD) のサブセットである長期健康保険データベース 2000 (LHID 2000) に登録され、ベースライン時に年齢 18～70 歳であり、1996 年 1 月 1 日から 2000 年 12 月 31 日までに SLE と診断された患者、性別、住所が不明な人を除く計 682,208 人を対象とした。対象者の平均年齢は 43.26 歳 (18.77～78.49 歳) であった。対象集団 682,208 例中 1,292 例の

(案)

SLE 発症例が認められ、発生率 (IR) は 10,000 人年当たり 1.93 (95% CI: 1.83-2.04) であった。脳血管疾患、CKD、COPD、冠動脈疾患、高脂血症、高血圧、ループス腎炎などの併存疾患は、SLE と有意かつ正の相関を示した。アウトカムの測定では、LHID 2000 の診断情報に基づき、外来受診または入院受診時に 2 回以上の SLE 診断 (ICD-9-CM コード: 710.0) を受けた人を選択した。曝露評価では、土地利用回帰 (LUR) モデルを利用して、CO、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、および SO<sub>2</sub> の地上濃度を推定し、大気汚染物質、すなわち、CO、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、PM<sub>2.5</sub>、および SO<sub>2</sub> の年平均濃度を、住所に応じて個人に割り当てた。調査期間中の O<sub>3</sub> 濃度の平均 (SD) は 23.82 (5.66) ppb であった。解析では、大気汚染物質の年平均濃度の時間依存変数と郵便番号レベルのランダム効果を組み入れた混合効果 Cox モデルを用い、年平均大気汚染物質と SLE との関連性を評価した。また、各大気汚染物質と性別の間の相互作用項を混合効果 Cox モデルに導入し、各大気汚染物質と性別の間の有意な相互作用を調べた。さらに、2 汚染物質モデルを用いて、汚染物質と SLE の間の関連性を考察した。解析の結果、SLE と O<sub>3</sub> 濃度との間には負の相関が認められ、O<sub>3</sub> の四分位範囲 (IQR) (7.02 ppb) 増加に対する調整ハザード比 (HR) は 0.80 (95%CI: 0.73, 0.89) であった。各大気汚染物質と性別の間に有意な相互作用は認められず、O<sub>3</sub> 濃度と性別の p 値は 0.96 であった。2 汚染物質モデルでは、2 番目の汚染物質について調整した後、SLE と O<sub>3</sub> 曝露との間に一貫して負の相関が認められた。以上より、著者らは、SLE は O<sub>3</sub> 濃度と負の相関を示したとした。

## 2.2. その他

Fuks *et al.* (2019) は、ドイツの都市化が進んだ地域に位置する 2 つの集団ベースのコホートを対象に、対流圏 O<sub>3</sub> への長期曝露と皮膚の老化の関連を調査した。大気汚染が肺の機能、炎症、老化に及ぼす影響に関する研究 (SALIA) の参加者のうち 67~80 歳の女性 834 人、Berlin Aging Study II (BASE-II) の参加者のうち 60~84 歳の 1,207 人の計 2,013 人を対象とした。SALIA 参加者については 2007~2010 年、BASE-II 参加者については 2009~2014 年に追跡調査を実施した。アウトカムの測定では、Score of Intrinsic and Extrinsic skin Aging (SCINEXA™) ツールを用いて、顔面の外因性老化に関連する皮膚特性 (きめの粗いシワおよび色素斑) を評価した。きめの粗いシワはスコア 0 (存在しない) から 5 (非常に重度) のスコアを採点し、色素斑は 0 (スポットなし)、1 (1~10 スポット)、2 (11~50 スポット)、3 (>50 スポット) のスコアを採点した。SALIA コホートでは、2007~2010 年の臨床追跡調査の一環として、施設内で採点を実施した。一方、BASE-II では、参加者の写真を用いて施設外で採点した。曝露評価では、化学的 REM-CALGRID モデルを用いて分散モデルを作成し、モニタリングデータを統合し、分解能 7×8 km<sup>2</sup> の最適補間法により平滑化した大気汚染物質のバックグラウンド濃度を、ドイツ環境庁より入手した。高濃度の O<sub>3</sub> への曝露は、O<sub>3</sub> の日最高 8 時間値が ≥120µg/m<sup>3</sup> (「超過日」) であった日数として評価された。解析では、線形回帰を用いて、外因性皮膚老化のマーカーと環境 O<sub>3</sub> の関連を解析した。両コホートの四分位範囲に基づいて、O<sub>3</sub> が超過した 7 日/年を選択した。感度分析ではさらに、間接喫煙、敏感肌タイプ、石炭/バイオマス暖房、サンベッドおよび日焼け防止剤入り化粧品の使用に関する自己報告について調整した (SALIA 参加者のみで利用可能)。ダミー変数としてコホートで調整し、コホート特異的および合計したコホートの解析を実施した。2 汚染モデルでは、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、および UV 指数への同時曝露についても調整した。さらに、性別および喫煙状態による影響修飾について検討した。解析の結果、顔のきめの粗いシワと O<sub>3</sub> 超過日数との間に正の相関がみられた。SALIA コホ

(案)

ートでは、O<sub>3</sub> 超過日数は前頭部のシワの重症度と正の相関を示した (超過日数 1 日当たり 7.69% の増加 (95%CI: 0.86, 14.5)。眼下のシワは 5.75% の増加 (95%CI: 0.78, 10.7) であった。BASE-II コホートでは、目じりのシワ (12.2% (95%CI: 0.75, 23.6)) および上唇 (21.1% (95%CI: 0.11, 42.0)) と正の相関が認められた。また、合計したコホートにおいて、O<sub>3</sub> 超過日数と額のシワとの正の相関が認められた (8.34% (95%CI: 2.01, 14.7))。O<sub>3</sub> ときめの粗いシワとの関連が紫外線照射への同時曝露から独立しているかどうかを調べた結果、O<sub>3</sub> 超過と前額部のより粗いシワとの関連性は、紫外線照射を調整しても頑健であった。さらに、共汚染物質 PM<sub>10</sub> および NO<sub>2</sub> の調整後も関連性は変化しなかった。SALIA を用いたさらなる感度分析では、O<sub>3</sub> と粗いシワとの関連性は、間接喫煙、皮膚の種類、サンベッドおよび日焼け防止剤含有化粧品使用の自己報告、石炭/バイオマス暖房による室内空気汚染曝露など、追加の潜在的交絡因子を調整した後も変わらないことがわかった。前額部の粗いシワと O<sub>3</sub> の関連性は、性別によって変化しなかった。しかし、喫煙による影響修飾がみられた。O<sub>3</sub> 超過日数は、現喫煙者および元喫煙者では上唇のしわと正の相関を示したが、非喫煙者では関連は認められなかった (相互作用  $p = 0.049$ )。顔面色素斑との関連性は認められなかった。以上より、著者らは、他の既知の環境リスク因子 (UV、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>) とは無関係に、O<sub>3</sub> が粗いシワの形成に有害な影響を及ぼすとした。